

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.035

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250804.1742.008\(2025-08-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250804.1742.008(2025-08-05))

## 异补骨脂素通过 ROS、FoxOs 家族治疗骨质疏松机制的研究进展<sup>\*</sup>

梁崧艺<sup>1,2</sup>, 衣仕瑜<sup>1,2</sup>, 那日苏<sup>2,3</sup>, 王 剑<sup>2△</sup>

(1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古包头 014040; 2. 内蒙古自治区人民医院骨科中心, 呼和浩特 010010; 3. 内蒙古医科大学, 呼和浩特 010017)

**[摘要]** 骨质疏松症(OP)是一种系统性骨骼疾病,近年来,国内外研究发现,由活性氧(ROS)与促炎介质的异常累积所驱动的氧化应激(OS)现象不仅加速了破骨细胞的增殖与分化,还抑制了成骨细胞的生成。同时一种可调控 OS 的叉头框蛋白 O(FoxOs)家族被发现在骨骼稳态中起着关键作用,活化的 FoxOs 家族可以上调一系列靶基因的表达,发挥抗 OP 的作用,但在某些特殊情况下,FoxOs 家族被激活亦可导致退行性 OP。随着异补骨脂素(ISO)的研究取得长足进展,发现 ISO 具有抗氧化作用,可以清除过多的 ROS,减轻 OS 对骨细胞的损伤。同时 ISO 可以通过调节 FoxOs 家族的磷酸化和乙酰化水平,增强 FoxOs 家族活性,从而促进成骨。本文就 ISO 在调节 OS、ROS 和 FoxOs 家族中的作用机制,以及以 PPAR- $\gamma$ /Wnt 通路为靶点的相关治疗策略进行综述,以期 OP 的预防和治疗提供参考,改善患者生活质量。

**[关键词]** 骨质疏松;异补骨脂素;活性氧;叉头框蛋白 O 家族;信号通路

**[中图分类号]** R681 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2200-07

## Research progress on mechanism of isopsoralen in treating osteoporosis through ROS and the FoxOs family<sup>\*</sup>

LIANG Songyi<sup>1,2</sup>, YI Shiyu<sup>1,2</sup>, NA Risu<sup>2,3</sup>, WANG Jian<sup>2△</sup>

(1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China; 2. Orthopedic Center, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010010, China; 3. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China)

**[Abstract]** Osteoporosis (OP) is a systemic bone disease. In recent years, the researches both at home and abroad find that the oxidative stress (OS) phenomenon driven by the abnormal accumulation of reactive oxygen species (ROS) and pro-inflammatory mediators not only accelerates the differentiation and activation of osteoclasts, but also inhibits the formation of osteoblasts. At the same time, a family of fork-head box proteins O (FoxOs) that can regulate OS is found to play a key role in bone homeostasis. Activated FoxOs family can up-regulate the expressions of a series of target genes and play an anti-osteoporosis role, but in certain special circumstances, the activation of the FoxOs family can also lead to degenerative OP. With great progress in the study of isopsoralen (ISO), ISO is found to have antioxidant effect, which can remove excessive ROS and alleviate the damage of OS on bone cells. At the same time, ISO can enhance the FoxOs family activity by regulating FoxOs family phosphorylation and acetylation levels, thus promote bone formation. This article reviews the action mechanisms of ISO in regulating OS, ROS and FoxOs family, as well as relevant therapeutic strategies targeting the PPAR- $\gamma$ /Wnt signaling pathway in order to provide references for the prevention and treatment of OP, and improve the living quality of the patients.

**[Key words]** osteoporosis; isopsoralen; reactive oxygen species; forkhead box class o family member proteins; signaling pathway

<sup>\*</sup> 基金项目:内蒙古自治区卫生健康委员会内蒙古自治区首府地区公立医院高水平临床专科建设科技项目(2024SGGZ010);内蒙古自治区卫生健康委员会内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目(2023GLLH0044);内蒙古自治区科技计划项目(2022YFSH0006);内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目(YSXH2024KYF003)。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:xywangjian@163.com。

作为一种全身性骨骼疾病,骨质疏松症(osteoporosis,OP)的标志性特点为骨强度减弱,患者常伴随有骨量减少及骨小梁结构的渐进性退化,极易引发脆性骨折的发生<sup>[1]</sup>。大量研究已确认,氧化应激(oxidative stress,OS)是驱动 OP 发病的核心机制之一,其中,糖皮质激素(glucocorticoid,GC)的长期使用,能够通过诱导机体 OS 反应,进而诱发继发性 OP<sup>[2-3]</sup>。尽管抗骨流失及促骨形成药物在 OP 的临床治疗中占据一席之地,但在应对 OS 介导的 OP 时,其疗效往往不尽如人意。因此,探索具有抗 OS 作用的新型 OP 治疗药物显得尤为重要<sup>[4]</sup>。随着机体的衰老,代谢过程中预氧化剂的生成增加,对细胞造成累积性的氧化损伤,当此损伤达到阈值时,即触发 OS 反应。值得注意的是,骨组织作为人体中较早显现衰老迹象的组织之一,极易受到 OS 的负面影响。具体而言,OS 不仅能够抑制骨髓干细胞向成骨细胞分化,还能促进破骨细胞的活化与增殖,从而加速 OP 的病理进程<sup>[5-6]</sup>。叉头框蛋白 O(fork head box O,FoxOs)家族是一类重要的转录因子,在细胞代谢、凋亡、应激反应和衰老等过程中发挥着关键作用。FoxOs 家族在调控 OS 过程中扮演着十分重要的角色,该家族成员广泛而多样,包括 FoxO1、FoxO3a、FoxO4 及 FoxO6 亚型。其中,FoxO3a 在骨骼细胞领域内呈现出高度表达与广泛分布,表明其在维护骨骼健康及应对 OS 挑战中可能具有独特且关键的作用。这一发现不仅深化了我们对 FoxOs 家族功能多样性的理解,也为进一步探索 OS 相关骨骼疾病的发病机制及治疗策略提供了新的视角和潜在的靶点<sup>[7]</sup>。FoxOs 家族活性受生长因子和胰岛素通路调控,并受营养素耗竭和大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)诱导的翻译后修饰调控。在成骨细胞中,FoxOs 家族通过激活特定的基因程序并与其他转录因子和辅助因子[如  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、激活转录因子 4(activating Transcription factor 4,ATF-4)]和 Runt 相关转录因子 2(runt-related transcription factor 2,Runx2)相互作用来调节氧化还原平衡、蛋白合成和分化。FoxOs 家族激活也通过细胞自主和间接机制减弱破骨细胞的产生<sup>[8]</sup>。异补骨脂素(isopsoralen,ISO)作为一种源自豆科植物的香豆素类天然产物,已展现出对 OP 的潜在防治作用<sup>[9]</sup>。ISO 具有抗氧化作用,可以清除过多的 ROS,减轻 OS 对骨细胞的损伤。同时 ISO 可以通过调节 FoxOs 家族的磷酸化和乙酰化水平,增强 FoxOs 家族的活性,从而促进成骨。

### 1 ROS、FoxOs 家族与 OP 的关系

ROS 作为一类高度反应性的氧分子族群,涵盖了超氧阴离子、 $H_2O_2$  及羟基自由基等成员,它们在调控破骨细胞分化进程中发挥着核心作用。在生理稳态

下,细胞内 ROS 维持在低浓度水平,参与细胞信号传导与基本生理功能的精细调控。然而,在 OP 的病理演变中,ROS 过量生成促使 OS 加剧,这一变化不仅直接对骨细胞造成损害,还加剧了骨流失,抑制了骨形成。

体内代谢活动不断产生 ROS,正常生理条件下,这些 ROS 受到体内抗氧化剂与多种酶的严密监控,维持着一个微妙的动态平衡。这一平衡一旦被打破,即标志着 OS 的发生,进而触发一系列不良后果,如纤维蛋白与胶原蛋白加速降解,成骨细胞分化受阻,以及机体衰老进程加速<sup>[10]</sup>。

在早期间充质祖细胞中 ROS 激活后 FoxOs 家族也会使 ss-catenin 偏离 Wnt 通路(一类在多细胞生物中广泛存在的分泌型糖蛋白家族)信号传导,导致成骨细胞生成减少<sup>[11]</sup>。ALMEIDA 等<sup>[12]</sup>利用 GC 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )通过增加 OS 来抑制成骨的研究证实骨骼衰老也是由 OS 增加引起的。地塞米松(dexamethasone,Dex)和 TNF- $\alpha$  对体外成骨细胞有类似的作用,Dex 和 TNF- $\alpha$  诱导产生的 ROS 需要蛋白激酶 C  $\beta$  型(protein Kinase C  $\beta$ ,PKC $\beta$ )/p66<sup>shc</sup> 通路信号传导,然后 Dex 和 TNF- $\alpha$  诱导产生的 ROS 激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)。此外,Dex 和 TNF- $\alpha$  诱导产生的 ROS 也能抑制 Wnt 诱导的成骨细胞增殖和分化。这些结果表明,ROS 诱导的 PKC $\beta$ /p66<sup>shc</sup>/JNK 通路信号级联激活是 Dex 和 TNF- $\alpha$  对成骨细胞产生促凋亡作用的原因,这亦是 Wnt/ $\beta$ -catenin 拮抗 Dex 和 TNF- $\alpha$  的细胞自主机制,从而导致炎症细胞因子对骨骼产生不利影响<sup>[12]</sup>。ALMEIDA<sup>[13]</sup>也发现 ROS 在骨骼的衰老机制中发挥重要作用。FoxOs 家族、沉默信息调节因子(silent information regulator,Sirt)和 p53/p66<sup>shc</sup> 通路信号级联通过 ROS 依赖机制改变成骨细胞数量并影响骨形成。例如,一方面 ROS 可激活 p53/p66<sup>shc</sup> 通路信号传导促使老年骨骼中的成骨细胞或骨细胞凋亡,从而使得骨量减少。另一方面,ROS 又刺激 FoxOs 家族转录因子和 Sirt 对抗 OS 以维持骨骼稳态<sup>[13]</sup>。BARTELL 等<sup>[14]</sup>发现,因为细胞内  $H_2O_2$  的积累是破骨细胞分化和存活的关键,所以他们利用 FoxOs 家族减少  $H_2O_2$  的积累以治疗 OP 的机制研究表明 FoxOs 家族转录因子通过上调抗氧化酶来抵消 ROS 的产生。FRENKEL 等<sup>[15]</sup>利用 GC 致 OP 的相关研究发现 GC 抑制 Wnt 通路,该通路在成骨细胞增殖中起着关键作用。GC 通过刺激 Dkk 和 Sfrp 家族(Wnt 通路的重要负调控因子)的某 Wnt 抑制剂的表达来诱导 ROS 产生,这会导致  $\beta$ -catenin 与被 ROS 所激活的 FoxOs 家族转录因子二者分离,见图 1。

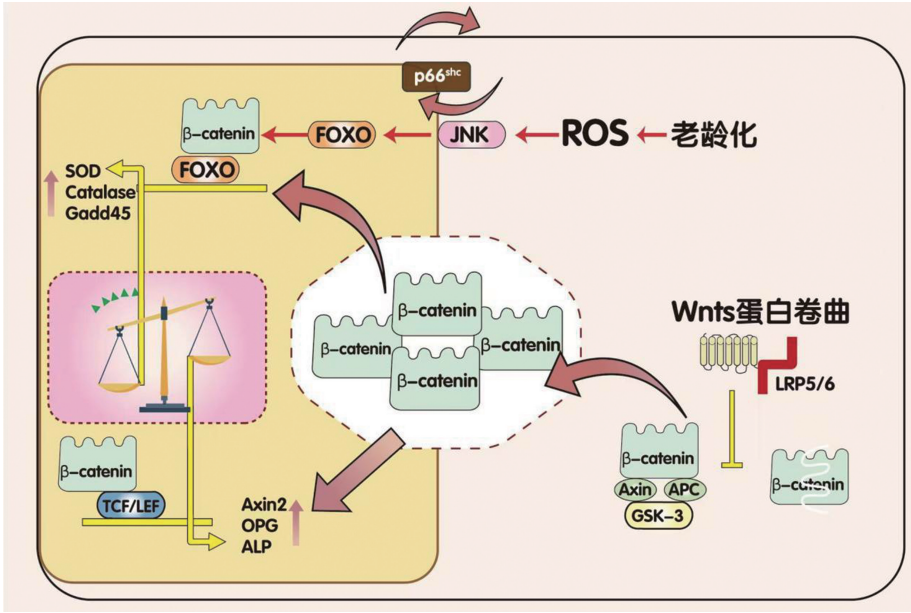


图 1 ROS 与 Wnts 蛋白在 OP 中的作用机制

1.1 FoxOs 家族对骨形成的正向作用

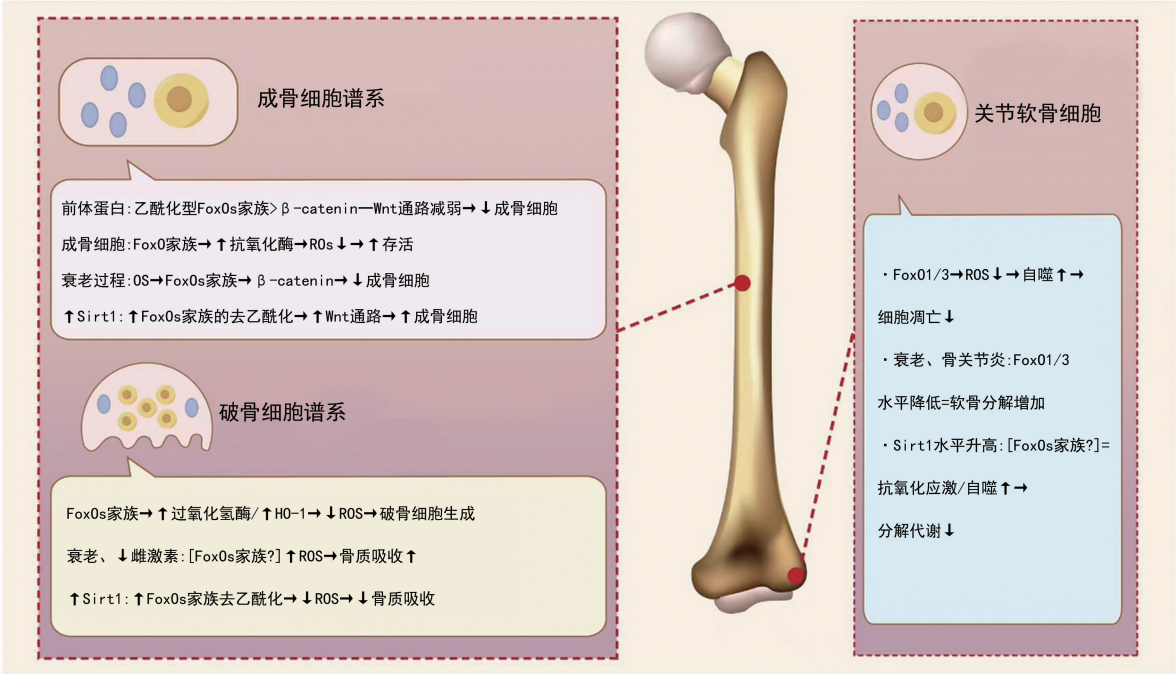
FoxOs 家族是一类重要的转录因子,其在骨骼稳态中起着关键作用,FoxOs 可通过调控 Wnt 通路关键组分(包括 Axin2 等),或与 Wnt 通路下游分子相互作用,共同影响细胞增殖、凋亡、干细胞性能维持等生物学过程。在成骨细胞的分化与增殖进程中,Wnt 通路的核心组件之一,β-catenin 扮演着激活 Wnt 通路的关键角色,是这一信号传导机制不可或缺的触发器<sup>[16]</sup>。而 Axin2 作为一种重要的结构蛋白,具有能够抑制 Wnt 通路过度激活,从而维持信号传导的适度与平衡的功能。这一调节机制确保了 Wnt 通路在成骨细胞生物学行为中的精确调控<sup>[17]</sup>。骨细胞中 FoxOs 家族功能紊乱会导致骨关节炎、OP 或其他骨病<sup>[18]</sup>。近年 XIONG 等<sup>[19]</sup>的小鼠实验研究表明:作为 4 种 FoxOs 家族转录因子之一,FoxO1 对各种细胞的增殖、存活、衰老、能量代谢都至关重要。在幼鼠中,FoxO1 基因缺失将抑制成骨细胞分化,导致成骨细胞数量减少,成骨率则因抵抗 OS 能力的减弱而降低,最终造成幼鼠骨质的流失和骨缺损的愈合延迟。ZHANG 等<sup>[20]</sup>实验研究表明:敲除幼鼠 FoxO1 基因,增加了成骨细胞凋亡相关蛋白 caspase-3 的活性,并抑制了成骨表型标志物(即 Runx2、OSX、ALP 和 OPN)的表达,导致成骨细胞分化减少。这些结果共同表明,作为氧化还原稳态和成骨细胞生理学的主要

调节器,FoxO1 通过防御 OS 的不利影响为成骨细胞生成提供了良好的细胞内环境<sup>[21]</sup>。MANOLAGAS 等<sup>[22]</sup>曾表明:β-catenin 是一种关键分子,可作为 FoxOs 家族转录因子的辅因子,用以抵抗 OS。此外,研究表明,OS 是小鼠与年龄相关的骨质流失和骨强度减弱的关键致病因素。这些特定的细胞变化显然是由于成骨细胞中有限的 β-catenin 池从 T 细胞因子(TCF)/淋巴增强因子(LEF)介导的转录转移到 FoxOs 家族介导的转录所致。有趣的是,Wnt 介导的转录减弱是由 Wnt 通路的辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(low-density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6)的常染色体显性错义突变引起的<sup>[22]</sup>。IYER 等<sup>[23]</sup>的研究表明烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(+)Ⅲ[nicotinamide adenine dinucleotide(+)Ⅲ, NAD(+)Ⅲ]类组蛋白去乙酰化酶 Sirt1 的抗衰老作用显然来自许多转录因子和辅助因子的去乙酰化,包括 FoxOs 家族和 β-catenin。Wnt/β-catenin 对于成骨细胞的生成必不可少。另一方面,FoxOs 家族会隔离 β-catenin 并抑制骨祖细胞增殖。随着岁月的流逝,骨祖细胞内 Sirt1 的活性衰减,这一现象或可成为年龄相关性骨量减少的潜在机制。鉴于 Sirt1 激活剂在老年小鼠模型中展现出提升骨量的效果,Sirt1 被视为 OP 治疗策略中一个极具潜力的靶点<sup>[23]</sup>。KIM 等<sup>[24]</sup>进一步指出,FoxOs 家族在软骨细胞中的功能对于骨



骼的正常发育至关重要,FoxOs 家族通过双重机制减少骨流失:FoxOs 家族通过直接抗氧化作用抑制破骨细胞活性,并在成骨细胞谱系细胞中上调抗破骨细胞生成细胞因子骨保护素(osteooprotegerin,OPG)的表达。在成骨细胞和破骨细胞中,去乙酰化酶 Sirt1 对 FoxOs 家族的去乙酰化作用可促进骨形成并抑制骨流失,使 Sirt1 激活剂成为治疗低骨量疾病的潜在药

物<sup>[24]</sup>。而 KIM 等<sup>[25]</sup>也在研究中指出 Sirt1 的抗破骨细胞形成作用是通过 FoxOs 家族介导的,并且是由于线粒体活性受损而导致的。结合之前 Sirt1 的成骨细胞形成中的作用也是通过 FoxOs 家族介导的这一发现,这些结果证实了 Sirt1 激活剂的双重抗 OP 功效,即减少骨流失和促进骨形成,且是通过 FoxOs 家族去乙酰化来介导的<sup>[25]</sup>,见图 2。



在成骨细胞谱系中,FoxOs 家族的乙酰化决定了它们对  $\beta$ -catenin 的分子序列和 Wnt 通路的调节。在破骨细胞谱系中,FoxOs 家族抑制 ROS 水平,从而减少破骨细胞生成的驱动因素。Sirt1 激活剂通过 FoxOs 家族的去乙酰化作用,增加骨形成并减少骨流失,表明它们可用于减少因衰老引起的骨质流失。在关节软骨细胞中,随着年龄的增长及骨关节炎的发生,FoxO1/3 的水平降低,这会导致 OS 的增加及 OS 自噬的减少,从而导致关节软骨细胞凋亡或分解代谢基因表达增加。FoxOs 家族可能介导 Sirt1 激活剂的关节软骨保护作用,但这尚未得到证实。HO-1:血红素加氧酶-1。

图 2 FoxOs 家族在成骨细胞谱系、破骨细胞谱系和关节软骨细胞中的作用及其受 Sirt1 激活剂的调节机制

1.2 FoxOs 家族对骨形成的负向作用

前文提到 FoxOs 家族对骨形成存在明显正向效应,但近年 XIONG 等<sup>[19]</sup>的小鼠实验研究表明 FoxO1 (4 种 FoxOs 家族转录因子之一)对年轻与老年小鼠的骨代谢具有差异性调控作用。在幼年小鼠中,FoxO1 基因缺失将抑制成骨细胞分化,导致成骨细胞数量减少。而在老年小鼠中,高水平的 ROS 促使  $\beta$ -catenin 从 TCF4 介导的转录转向 FoxO1 介导的转录,从而抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路信号传导,导致成骨活性降低。由此得知,FoxO1 基因敲除有效改善了老年小鼠的骨破坏和骨量流失现象。在老年小鼠中敲除 FoxO1 可促进骨缺损修复,为改善骨愈合提供了新思路。因此,FoxO1 基因缺陷可间接促进  $\beta$ -catenin 与 TCF4 结合,激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路信号传导,从而减轻年龄相关性骨质流失,促进骨缺损愈合<sup>[19]</sup>。IYER 等<sup>[21]</sup>发现,在双潜能成骨细胞和脂肪细胞前体(一类具有双向分化潜能的间充质干细胞)中敲除

FoxO1、FoxO3 和 FoxO4 的老年小鼠,其成骨细胞数量增加,骨量在老年期仍保持较高水平,且老年期骨髓脂肪含量降低。FoxOs 家族缺失小鼠骨量增加的原因在于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导和细胞周期蛋白 D1 表达的上调,从而促进了成骨前体细胞的增殖和骨形成,但氧化还原平衡并未发生改变。与该机制一致的是,FoxOs 家族基因缺失的细胞中  $\beta$ -catenin 的缺失既减少了环磷酸腺苷 D1 表达的增加,也削弱了其增殖能力。双能祖细胞中 FoxOs 家族对 Wnt 信号传导的抑制作用表明,与年龄相关的细胞应激因子积累导致的 FoxOs 家族激活可能是退行性 OP 发展中的一个关键病理机制<sup>[21]</sup>。

2 ISO 通过 ROS、FoxOs 家族治疗 OP 的具体机制

植物中含有多种天然抗氧化剂,对预防和治疗各种慢性疾病起着重要作用<sup>[26]</sup>。其中 ISO 是源自豆科植物的天然活性物质。现代药理学深入探究揭示,该成分能够促进成骨细胞的增殖活性,并有效抑制骨流

失<sup>[27]</sup>。此外,ISO 展现出与雌激素相似的生物学效应,可能通过促进雌激素受体阳性细胞的生长与分裂调控成骨细胞分化与产生,从而维持骨密度,缓解 OP 症状,为骨骼健康提供新的治疗视角。

## 2.1 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )/Wnt 通路

调控成骨细胞与脂肪细胞生成之间的平衡对于防治 OP 非常重要,其中,PPAR- $\gamma$ /Wnt 通路研究较为广泛。PPAR- $\gamma$  作为一种核激素受体,其独特功能在于能够抑制成骨细胞中特异性转录因子的表达水平,从而削弱骨形成过程,并反过来促进破骨细胞的生成与活性,从而增加骨流失,这对骨骼重塑影响深远<sup>[28]</sup>。Wnt 可诱导骨代谢及骨发育过程中一系列重要调节因子的表达。在 PPAR- $\gamma$ /Wnt 通路中,Axin2 是一个关键调节因子。当 Wnt 被激活时,Axin2 表达水平上调,Axin2 复合物形成, $\beta$ -catenin 降解受阻。此外,Axin2 可与 PPAR- $\gamma$  相互作用,调节 PPAR- $\gamma$  转录活性和下游基因的表达。这种复杂的相互作用机制可能深刻影响脂肪细胞的分化进程、脂质代谢的稳态及炎症反应等多个生理环节<sup>[29]</sup>。值得关注的是,WANG 等<sup>[30]</sup>通过 ISO 在灌胃治疗去势诱发的 OP 大鼠模型中的研究发现 ISO 可上调 Wnt/ $\beta$ -catenin 的表达并抑制 PPAR- $\gamma$  的表达,暗示了 ISO 可能通过调控 PPAR- $\gamma$ /Wnt 通路治疗 OP。此外,王军等<sup>[31]</sup>的研究强调了 ISO 可能通过抑制 Axin2/PPAR- $\gamma$  通路来激活 Wnt 信号传导,进而有效刺激 OP 大鼠体内成骨细胞的增殖与分化,改善其骨代谢异常状态。作为 Sirt 的主要靶标之一,FoxOs 家族在细胞适应多种应激因素(如 OS 和生长因子剥夺)过程中发挥关键作用。ALMEIDA 等<sup>[32]</sup>通过小鼠模型对 Sirt 和 FoxOs 家族进行细胞特异性功能缺失或获得性的研究,以及关于 Sirt1 激活剂的研究,为这些蛋白在骨骼中的功能和信号传导提供了新见解。这些研究表明,Sirt 和 FoxOs 家族直接作用于软骨细胞和骨细胞,对正常骨骼发育和稳态至关重要,其功能失调可能导致骨骼疾病。成骨细胞和破骨细胞中 Sirt1 对 FoxOs 家族的去乙酰化作用可促进骨形成并抑制骨流失,使 Sirt1 激活剂成为治疗低骨量疾病的潜在药物。尽管软骨细胞中尚未建立类似关联,但 Sirt1 和 FoxOs 家族均具有软骨保护作用,表明 Sirt1 激活剂可能对预防衰老或损伤导致的软骨退化具有同等疗效<sup>[32]</sup>。张宇<sup>[33]</sup>发现,随着 ISO 水平的增加,ISO 抗 OP 作用随之增强,同时 OS 相关指标得到改善,PPAR- $\gamma$  和 Wnt 水平也发生变化。由此可见,ISO 可能通过调节 PPAR- $\gamma$ /Wnt 通路来发挥调节脂质代谢、骨代谢及抑制 OS 等作用,从而预防骨质流失和 OP,表明 ISO 可能成为未来临床上治疗 OP 的潜在治疗药物。

## 2.2 ISO 可调节 ROS 水平

ISO 具有抗氧化作用,可以清除细胞内过多的 ROS,减轻 OS 对骨细胞的损伤。通过降低 ROS 水平,ISO 展现出了对破骨细胞活性的抑制效果,同时积极促进成骨细胞的分化与功能增强,从而有助于恢复和维持骨代谢的稳态。LI 等<sup>[34]</sup>研究发现,当成骨细胞-6 (osteoblast-6, OB-6) 经  $H_2O_2$  处理后,细胞凋亡率上升,伴随 ROS 生成加剧,细胞活力明显下降,同时骨钙素(osteocalcin, OCN)与 Runx2 的 mRNA 表达水平受到抑制,进而钙沉积量减少。这些变化进一步揭示了 OS 是抑制骨形成过程中的重要角色。在  $H_2O_2$  诱导的细胞模型中,ISO 通过有效抑制 ROS 的过量产生,明显减轻了  $H_2O_2$  介导的氧化损伤,促进了 OB-6 细胞内钙离子的积累,并上调了 OCN 与 Runx2 的 mRNA 表达水平,展现出 ISO 对骨组织强有力的保护作用,同时也维持了线粒体功能的正常运作。王军等<sup>[35]</sup>通过构建 OS 诱导的 OP 大鼠模型进一步验证了 ISO 的抗氧化潜力,他们发现,ISO 能够清除体内多余的 ROS,下调 Axin2 的表达,进而抑制 Axin2/PPAR- $\gamma$  通路对脂质代谢的干扰,并解除 Axin2 对 Wnt 通路的抑制作用,为预防和治疗 OP 提供了新的策略。综上所述,ISO 凭借其抗氧化特性,有效清除体内过量的 ROS,维护细胞内环境稳态,逆转 OS 反应,减轻氧化损伤,从而在治疗 OS 诱导的 OP 中展现出重要潜力。

## 2.3 ISO 可调节 FoxOs 家族水平

ISO 可以通过调节 FoxOs 家族的磷酸化和乙酰化水平,增强 FoxOs 家族的活性。活化的 FoxOs 家族可以上调一系列靶基因的表达,如抗氧化酶基因、骨形成相关基因等,ISO 在促进骨形成、抑制骨流失方面展现出明显效果,从而有效发挥抗 OP 的作用。ISO 还通过其抗氧化机制抑制 FoxO3a 通路的激活,并上调  $\beta$ -catenin 的表达,促进  $\beta$ -catenin 与 FoxO3a 的结合,从而触发清除 ROS 的转录程序,促进成骨细胞的生成。这些发现提示,ISO 可能通过精细调控 FoxO3a/Wnt 相关通路,在抗 OS 介导的 OP 过程中发挥关键作用<sup>[35]</sup>。

## 3 结论与展望

ISO 是一种广泛应用的传统中药,其活性成分因具有抗 OP 作用而受到越来越多的关注,它的出现为 OP 治疗提供了新途径。OP 与长期饮酒、吸烟、雌激素水平下降、钙和维生素 D 缺乏、正常衰老,以及某些药物使用(如皮质类固醇和抗癫痫药)密切相关<sup>[36]</sup>。本文综述了近年来关于 ROS、FoxOs 家族的研究,总结发现 ROS 的异常累积加速了破骨细胞的增殖与分化,还抑制了成骨细胞的生成;FoxOs 家族在骨骼稳态中起着关键作用,活化的 FoxOs 家族可以上调一系列靶基因的表达,从而发挥抗 OP 的作用,但有时

FoxOs 家族被激活又可导致 OP。我们还总结了 ISO 可通过调节 PPAR- $\gamma$ /Wnt 通路的表达以调控成骨与破骨活动,ISO 还可刺激 GSK-3 $\beta$  表达增加,增强核因子红系 2 相关因子-2(Nuclear factor erythroid 2-related factor-2, Nrf-2)/HO-1 通路以加速 ROS 的清除。通过上述过程,ISO 可利用抗氧化作用调控 FoxO3a/Wnt 通路,在 OS 介导 OP 中发挥作用,从而达到从多层面、多通路调控 OS,最终抑制骨丢失,这种特异性作用为 OP 的治疗提供了新的理论依据。

研究表明,体内自由基(包括 ROS 及活性氮等)的过量累积,使得它们与细胞自身的抗氧化防御体系间的失衡,成为了细胞损伤的主要诱因<sup>[37]</sup>。值得注意的是,在 OS 条件下,成骨细胞与骨细胞的凋亡明显上升,进一步凸显了 OS 对骨骼健康的潜在威胁<sup>[38]</sup>。

综上所述,ISO 通过调节 ROS、FoxOs 家族在治疗 OP 方面展现出了良好的前景。ISO 作为一种源自自然的典型植物雌激素,它对于维持骨骼代谢的稳态展现出不可或缺的重要性。它通过精细调控骨代谢相关的信号传导通路,积极促进成骨细胞的分化进程,从而在骨骼健康维护中扮演了关键角色。这样的作用机制不仅体现了 ISO 作为生物活性化合物的独特价值,也为其在骨代谢相关疾病的治疗与预防中提供了广阔的应用前景。为进一步探讨 ISO 防治 OP 等骨代谢紊乱病症的机制和毒性有重要的学术和社会意义。未来,随着研究的不断深入,ISO 有望成为治疗 OP 的一种新型药物,为 OP 患者带来福音。

## 参考文献

- [1] KANIS J A, MELTON L J, CHRISTIANSEN C, et al. The diagnosis of osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 1994, 9(8): 1137-1141.
- [2] AHMADIAN F, MOZAFFARI-KHOSRAVI H, AZARAEIN M H, et al. The effect of consumption of garlie tablet on proteins oxidation biomarkers in postmenopausal osteoporotic women: a randomized clinical trial[J]. Electron Physician, 2017, 9(11): 5670-5675.
- [3] MA C C, XU S Q, GONG X, et al. Prevalence and risk factors associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 33.
- [4] 郜振武, 吴斗, 高敏, 等. 骨质疏松性骨折的药物治疗策略与选择[J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(5): 317-320.
- [5] REN H, SUN R, WANG J. Relationship of melatonin level, oxidative stress and inflammatory status with osteoporosis in maintenance hemodialysis of chronic renal failure[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 5183-5188.
- [6] LU X Z, YANG Z H, ZHANG H J, et al. MiR-214 protects MC3T3-E1 osteoblasts against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis by suppressing oxidative stress and targeting ATF4[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(21): 4762-4770.
- [7] 段志青, 李璐, 李岩. mmu-miR-30b 对鼠 FoxO3 mRNA 表达的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(8): 580-585.
- [8] ALMEIDA M. Unraveling the role of FoxOs in bone: insights from mouse models[J]. Bone, 2011, 49(3): 319-327.
- [9] 陈梦, 赵不文, 赵笛, 等. 中药植物雌激素的药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2017, 49(4): 82-85.
- [10] NAKAMURA Y, UCHIYAMA S, KAMIMURA M, et al. Increased serum 25(OH)D<sub>3</sub> levels in post-menopausal Japanese women with osteoporosis after 3-year bisphosphonate treatment[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 242(3): 241-246.
- [11] MANOLAGAS S C. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2010, 31(3): 266-300.
- [12] ALMEIDA M, HAN L, AMBROGINI E, et al. Glucocorticoids and tumor necrosis factor  $\alpha$  increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts[J]. J Biol Chem, 2011, 286(52): 44326-44335.
- [13] ALMEIDA M. Aging mechanisms in bone[J]. Bonekey Rep, 2012, 1: 102.
- [14] BARTELL S M, KIM H N, AMBROGINI E, et al. FoxO proteins restrain osteoclastogenesis and bone resorption by attenuating H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> accumulation[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3773.
- [15] FRENKEL B, WHITE W, TUCKERMANN J. Glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 872: 179-215.
- [16] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985-999.
- [17] HULIN A, MOORE V, JAMES J M, et al. Loss of Axin2 results in impaired heart valve maturation and subsequent myxomatous valve disease[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(1): 40-51.



- [18] MA X, SU P, YIN C, et al. The roles of FoxO transcription factors in regulation of bone cells function[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):692.
- [19] XIONG Y, ZHANG Y, ZHOU F, et al. FoxO1 differentially regulates bone formation in young and aged mice[J]. *Cell Signal*, 2022, 99:110438.
- [20] ZHANG Y, XIONG Y, ZHOU J, et al. FoxO1 expression in osteoblasts modulates bone formation through resistance to oxidative stress in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3):1401-1408.
- [21] IYER S, AMBROGINI E, BARTELL S M, et al. FoxOs attenuate bone formation by suppressing Wnt signaling[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8):3409-3419.
- [22] MANOLAGAS S C, ALMEIDA M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(11):2605-2614.
- [23] IYER S, HAN L, BARTELL S M, et al. Sirtuin1 (Sirt1) promotes cortical bone formation by preventing  $\beta$ -catenin sequestration by FoxO transcription factors in osteoblast progenitors[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(35):24069-24078.
- [24] KIM H N, IYER S, RING R, et al. The role of FoxOs in bone health and disease[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2018, 127:149-163.
- [25] KIM H N, HAN L, IYER S, et al. Sirtuin1 suppresses osteoclastogenesis by deacetylating FoxOs[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(10):1498-1509.
- [26] 沈策英, 陈兰兰, 姜利斌, 等. 绿茶提取物表没食子儿茶素-3-没食子酸酯对慢性青光眼小鼠神经保护作用观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(1):68-71.
- [27] 刘俊岑, 刘海洋, 刘国良, 等. 异补骨脂素对紫外线诱导人真皮成纤维细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2018, 40(4):339-344.
- [28] SUN H, ZHU X, CAI W, et al. Hypaphorine attenuates lipopolysaccharide-induced endothelial inflammation via regulation of TLR4 and PPAR- $\gamma$  dependent on PI3K/Akt/mTOR signal pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4):844.
- [29] HULIN A, MOORE V, JAMES J M, et al. Loss of Axin2 results in impaired heart valve maturation and subsequent myxomatous valve disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(1):40-51.
- [30] WANG J, WANG G, GONG L, et al. Isopsoralen regulates PPAR- $\gamma$ /WNT to inhibit oxidative stress in osteoporosis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1125-1131.
- [31] 王军, 王剑, 鲁敏, 等. 异补骨脂素通过 PPAR- $\gamma$ -Axin2-Wnt 信号通路调节对大鼠骨代谢的影响[J]. *世界中医药*, 2021, 16(9):1413-1416.
- [32] ALMEIDA M, PORTER R M. Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis[J]. *Bone*, 2019, 121:284-292.
- [33] 张宇. 异补骨脂素调控 PPAR- $\gamma$ /WNT 抑制氧化应激介导骨质疏松的作用研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- [34] LI Y P, WU B, LIANG J, et al. Isopsoralen ameliorates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced damage in osteoblasts via activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3):1899-1906.
- [35] 王军, 王剑, 鲁敏, 等. 异补骨脂素对氧化应激介导骨质疏松大鼠模型的作用及机制[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(9):940-944.
- [36] PARVEEN B, PARVEEN A, VOHORA D. Biomarkers of osteoporosis: an update[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(7):895-912.
- [37] KIMBALL J S, JOHNSON J P, CARLSON D A. Oxidative stress and osteoporosis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(15):1451-1461.
- [38] BELLIDO T. Osteocyte-driven bone remodeling[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(1):25-34.

(收稿日期: 2024-11-22 修回日期: 2025-03-12)

(编辑: 姚雪)